Symptomatologie und Prognose der kongenitalen Afibrinogenämie

Achilles Koufas

1962

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk

Symptomatologie und Prognose der kongenitalen Afibrinogenämie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Achilles Koufas
Thessaloniki/Griechenland

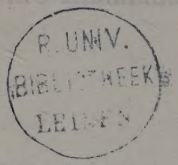
München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Professor Dr. R. MARX
Correferent:	Professor Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 31.7.62



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	5
B. I. ZUSAMMENSTELLUNG DER AFIBRINOGENÄMIE-FÄLLE AUS DER WELTLITERATUR	6
II. DISKUSSION DER SYMPTOMATOLOGIE UNTER AUSWERTUNG DER PUBLIZIERTEN EINZELFÄLLE	27
1. Erblichkeit	27
2. Lebensdauer	28
3. Geschlecht	30
4. Prädilektionsorte der Blutungen	31
5. Blutveränderungen über die Afibrinogenämie hinaus	35
a) Blutbild	35
b) Blutsenkung	37
6. Kapillarfragilität	37
7. Blutungszeit nach DUKE	38
8. Allergische Erscheinungen bei der Substitutionstherapie	38
9. Todesursache und Sektionsbefunde	39
C. ZUSAMMENFASSUNG	40
D. LITERATUR	49

A. EINLEITUNG.

Hämorrhagische Diathesen können grundsätzlich durch Störungen des Hämostaseprozesses von Seite des Blutes, der Gefäße und des Blutdruckes bedingt sein, wobei auch Störungen von Seiten des Nervensystems und des Gewebes eine gewisse geringere Bedeutung haben können. Unter den Blutungszuständen die durch Veränderungen des Blutes selbst bedingt sind, spielen die hereditären hämorrhagischen Diathesen eine ganz besondere Rolle. 12 Prokoagulationsfaktoren sind seit letztem Jahr international anerkannt und tragen römische Nummern. Bei Fehlen oder grobe Verminderung eines dieser Prokoagulationsfaktoren kann es zu hämorrhagischen Diathesen kommen (Hämorrhagische Diathesen durch Mangel an Faktor IV, Ca, bzw. Faktor XII Hagemann-Faktor sind ohne praktische Bedeutung bzw. kommen nicht vor).

Seltene aber interessante Blutungsdiathesen sind solche die durch Mangel an Fibrinogen hervorgerufen werden.

Infolge der Seltenheit der Erkrankung fehlt bisher noch eine genauere Symptomatologie der idiopathischen Afibrinogenämie. Von MARX wurde im letzten Jahr eine Zusammenstellung einer größeren Anzahl von Afibrinogenämie-Fällen gegeben. Es schien aber wünschenswert eine genauere Berücksichtigung der Einzelheiten der Krankengeschichten der in der ganzen Welt-Literatur verstreuten Afibrinogenämie-Fällen vorzunehmen um zu einer klareren Vorstellung der Symptomatologie und Prognose der idiopathischen Afibrinogenämie zu kommen. Diesem Ziel habe ich in den folgenden unter Einbeziehung eines im letzten Jahr von RUTENFRANZ und MARX beobachteten Falles näher zu kommen versucht.

B. I. ZUSAMMENSTELLUNG DER AFIBRINOGENÄMIE-FÄLLE AUS DER WELTLITERATUR.

1. Fall: RABE, SALOMON, 1920.

19 jähriger Knabe, 14 Tage nach der Geburt Darm- und Nabelschnurblutung. Später nach kleinsten Stoßtraumen größere Hämatome, besonders an unteren Extremitäten, häufig spontane Nasenblutungen und heftige Hämorrhagien nach Verletzungen. Aufnahme wegen Darm- und Mundschleimhautblutungen.

Familien Anamnese: Großvater mütterlicherseits und Großmutter väterlicherseits waren Geschwister. Keine hämorrhagische Diathese in der Familie. Gerinnungszeit der Eltern normal. 2 Geschwister gesund.

Blutstatus: Hb 50 %, Erys 2,5 Millionen, Leuco 22.000/cm Blutungszeit 48 Stunden, Gerinnungszeit ∞ . Thrombo 300.000/cmm.

Verlauf: Bei der Untersuchung war der Knabe leichenblaß und zeigte zahlreiche Hautblutungen, an der hinteren Rachenwand lief flüssiges Blut herunter. Die Laboruntersuchungen bestätigten das völlige Fehlen von Fibrinogen (Aussalzen mit Ammoniumsulfat, Hitzekoagulation). Therapie: Kochsalz mit Chlorcalziumzusatz iv., Gelatine s.c. Keine schweren Blutungssymptome in der nächsten Zeit aufgetreten, sonst vielfach Zahnfleischblutungen und leichtes Nasenbluten. Exitus mit 22 Jahren. Todesursache unbekannt. Kein Sektionsbefund.

Diagnose: Der Fall wurde damals von beiden Autoren als "Hämophilie" bezeichnet. Wie sich auf Grund unserer Kenntnisse auf dem Gebiet der Blutgerinnung herausstellte, handelte es sich um einen Fall kongenitaler Afibrinogenämie.

2. Fall: OPITZ, FREY 1921.

Mädchen 8 1/2 Monate alt. Seit der Geburt blutige Stühle, Hämatemesis, Neigung zur stecknadelkopfgroßen Hautekchymosenbildung an unteren Extremitäten. Derbe, schmerzende Schwellung an der Streckseite eines Oberschenkels bei der Aufnahme festgestellt.

Familien Anamnese: Frei von Blutverwandtschaft, keine hämorrhagische Diathese. Eltern und Geschwister gesund.

Blutstatus: Hb 77-12 %, Erys 5,176 Millionen/cmm. Leuco 20.800/cmm. Blutungszeit und Gerinnungszeit ∞ . Thrombo 130.000/cmm.

Verlauf: Unstillbare Blutung nach einem Einstich am Finger. Zur Blutstillung wurden vergeblich lokal Clauden, Coagulen, Kompression durch Verbände versucht. Der Zustand des Kindes verschlechterte sich in den nächsten Tagen. Exitus nach kurzer Zeit. Die Untersuchungen wurden an dem unmittelbar post mor-

tem durch Punktion gewonnenen Herzblut angestellt. Völlige Fibrinogenmangel beim Schütteln mit Glasperlen und der Methode nach Wohlgemuth festgestellt.

Diagnose: Idiopatische, erworbene, kongenitale Afibrinogenämie.

3. Fall: MACFARLANE 1938.

8 jähriger Knabe. Seit der Geburt Neigung zu Blutungen (Nabelschnurblutung). Später sehr häufige Hautekchymosen, besonders an Extremitäten. Schwer stillbare Blutungen nach Traumen und Zahnextraktionen.

Familien Anamnese: Eltern 2. Grades blutsverwandt. Vater mit Fibrinopenie (175 mg%). Eine Schwester an Blutung gestorben. Ein Bruder lebt mit Neigung zu hämorrhagischen Diathese. Großmutter mütterlicherseits, die Mutter und eine Schwester mit normalen Fibrinogenspiegel.

Blutstatus: Hb 76 %, F.I. 0,9, Erys 4,2 Millionen/cmm, Leuko 6.000/cmm, Thrombo 50.000 - 425.000/cmm, Blutungszeit 30 Minuten - 5 1/2 Minuten, Gerinnungszeit ∞, Rumpel Leede $\pm$, Blutsenkung in 4 Stunden 2 mm.

Verlauf: Mit 6 Jahren nach Trauma Hämatom im Bereich des linken Schultergelenkes, das eine leichte Atrophie der Oberarmmuskulatur und eine Bewegungseinschränkung im Schultergelenk hervorrief. Blutgerinnungsversuche nach Zusatz von Calcium-Chloridlösung, Thrombokinase und Thrombin blieben wirkungslos, nur Fibrinogenlösung brachte das Blut des Patienten zur Gerinnung.

Diagnose: Hereditäre, kongenitale Afibrinogenämie.

4. Fall: SCHÖNHOLZER 1939.

15 jähriger Knabe. Gleich nach der Geburt Nabelschnurblutung. Mit 2 Jahren Sturz mit Quetschung der Kopfschwarte und Bildung eines riesigen Hämatomes. Später es traten nach jeder kleinen Verletzung Hämatombildung auf. Größere Blutungen nach Zahnextraktionen und Zahnwechsel. Zur Aufnahme kam er wegen starker Nasenblutung.

Familien Anamnese: Großvater mütterlicherseits und Großmutter väterlicherseits Cousens. Eine Schwester mit Fibrinopenie (130 mg%), zweite Schwester an Nabelschnurblutung gestorben. Elternpaar, Onkel väterlicherseits und 4 Tanten mütterlicherseits mit normalen Fibrinogenspiegel.

Blutstatus: Hb 65 %, Erys 4,76 Millionen/cmm, F.I. 89, Leuco 17.700/cmm, Thrombo 84.000/ccm - 334.000/cmm, Blutsenkung 2/5 mm. Blutungszeit 23 Minuten, Gerinnungszeit ∞.

Verlauf: Besserung vorübergehend, nach Bluttransfussionen und großen Redoxondosen. Das Fehlen von Fibrinogen wurde durch Plasmarecalcifizierung, Probe mit Ammoniumsulfat und Hitzekoagulation festgestellt. Nach einer guten Periode tra-

ten später Blutungen aus der Nase und Rachen auf. Kurz danach ein komatöser Zustand und Exitus letalis an schweren Lungenödem.

Sektionsbefund: Riesiges subdurales Hämatom. Pia mit flächenhaften Blutungen, retrobulbäre Blutung, kleine Blutungsherde im Corpus callosum und Pons. Ungeronnenes Blut in Hämatomen, Herz und Gefäße. Myokard-, Leber- und Nierenverfettung mikroskopisch festgestellt.

Diagnose: Kongenitale, hereditäre Afibrinogenämie.

5. Fall: FRITZSCHE 1939.

2 1/2 jähriges Mädchen gleich nach der Geburt schwere Nabelschnurblutung die nur operativ gestillt werden konnte. Später außer leichten Zahnfleischblutungen normale Entwicklung. Spitaleinweisung wegen eines Hämatomes unter der Kopfschwarte, das durch leichtes Trauma unklarer Genese entstand.

Familien Anamnese: Eltern völlig frei von Blutverwandtschaft und hämorrhagischer Diathese.

Blutstatus: Hb 28 %, Erys 2,2 Mill/ccm, F.I. 74 %, Leuco 7.000/cmm, Thrombo 180.000/cmm, Blutungszeit stark verlängert, Gerinnungszeit (nach Fonio) ∞.

Verlauf: Durch konstante Nachblutung und sekundäre Infektion des Hämatomes einen Monat später Exitus letalis.

Sektionsbefund: Hochgradige Anamie, ungeronnenes Blut, mikroskopisch Leberverfettung.

Diagnose: Idiopatische, erworbene, kongenitale Afibrinogenämie.

6. Fall: GLANZMANN, STEINER, KELLER 1940.

3 jähriger Knabe. Seit der Geburt besteht eine hämorrhagische Diathese. Nabelschnurblutung gehabt. Es fiel auf, daß das Kind bei den kleinsten Verletzungen stark blutete, hatte auch immer viele blaue Flecken an beiden Extremitäten. Wegen eines riesigen Unterkieferhämatomes, nach Trauma bedingt, zur Aufnahme gekommen.

Familien Anamnese: Völlig frei.

Blutstatus: Hb 70 %, Erys 2,38 Millionen/cmm - 4,31 Mill/cmm, F.I. 74%, Leuco 7.700/cmm, Thrombo 35.000 - 175.840/cmm, Blutungszeit 5 Minuten, Gerinnungszeit ∞, kleine Retraktion.

Verlauf: Therapie mit Synkavit, Calciumglukonat und Redoxon i.v. Baldige Besserung. Durch Hitzekoagulation, aussalzen mit Ammoniumsulfat und Wohlgemuth-Methode läßt sich im Patienten plasma kein Fibrinogen nachweisen. Wei-

tere Behandlung mit Ferro 66 und Hämostyl du Sang. Blutungszeit immer noch verlängert, Gerinnungszeit unendlich. Nach Zurückbildung des Hämatomes Entlassung.

Diagnose: Kongenitaler Afibrinogenämie idiopatischer Natur.

7. Fall: VAN CREVELD 1941.

Knabe 7 Wochen alt.

Familien Anamnese: Völlig frei. Zwillinge mit normalen Fibrinogenspiegel und Gerinnungszeit.

Blutstatus: Blutungszeit stark verlängert, Gerinnungszeit Thrombozytenzahl normal.

Verlauf: 7 Wochen nach der Geburt verstarb das Kind an unstillbare Blutung.

Diagnose: Kongenitale Afibrinogenämie idiopatischer Natur.

8. Fall: CASTEX, PAVLOVSKY, BONDUEL 1943.

4 jähriger Knabe.

Familien Anamnese: Völlig frei. Eltern und drei Schwestern mit normalen Fibrinogenspiegel.

Blutstatus: Thrombo 72.000/cmm, Gerinnungszeit und Prothrombinzeit $\sim$, keine Retraktion, Rumpel Leede negativ. Todesursache nicht bekannt.

Diagnose: Kongenitale Afibrinogenämie.

9. Fall: HENDERSON, DONALDSON, SCARBOROUGH 1945.

11 jähriger Knabe. 3 Tage nach der Geburt schwere Nabelschnurblutung. Wegen schwerer Anämie 15 Tage später Krankenhauseinweisung. Zur Blutstillung kam erst nach Bluttransfussion (70 ml des Vatersblut). Wegen Nasenblutungen und schwere unstillbarer Blutungen nach Verletzungen und Zahnextraktionen häufiger Krankenhausaufenthalt in den folgenden Jahren. Zur Aufnahme wegen Blutungsneigung.

Familien Anamnese: Eltern blutsverwandt (Vettern ersten Grades) gesund. Hämorrhagische Diathese in der Familie vorhanden. Eine Schwester des Patienten an Nabelschnurblutung verstorben. Eltern und 2 Geschwister mit normalen Fibrinogenspiegel.

Blutstatus: Thrombo 398.000/cmm, Blutungszeit 2-5 Minuten, Gerinnungszeit und Prothrombinzeit ∞, Rumpel-Leede $\pm$.

Verlauf: Bei der Aufnahme fielen nur breite Ekchymosen auf (an beiden unteren Extremitäten). Ansonsten machte der Patient einen gesunden Eindruck.

Diagnose: Hereditäre, kongenitale Afibrinogenämie.

10. Fall: PINNIGER, PRUNTY 1946

14 jähriges Mädchen. Nabelschnurblutung nach der Geburt. Wegen Blutungsneigung 15 mal Krankenhausaufenthalt. Mit 2 Jahren Hämoptysis ohne Lungenbefund. Schwere Blutungen nach Zahnextraktionen und kleinen Verletzungen. Zur Blutstillung kam es nur nach Bluttransfussionen. Mit 14 Jahren keine Menarche.

Familien Anamnese: Eltern blutsverwandt. Muttersbruder heiratete die Schwester des Vaters. 3 Geschwister sind gesund. Keine hämorrhagische Diathese in der Familie.

Blutstatus: Thrombo 360.000/cmm, Blutungszeit 3 1/2 Minuten, Gerinnungszeit ∞, Rumpel Leede negativ, Blutsenkung 0,5/1 mm in 6 Stunden 4 mm, in 27 Stunden 5 mm, Rest-N normal. Kein Fibrinogen nachweisbar durch Calciumchloridzusatz, Hitzekoagulation und Aussalzen mit Ammoniumsulfatlösung.

Verlauf: Klinische Behandlung war insgesamt bis 1956 (also bis zum 20ten Lebensjahr der Patientin) 23mal notwendig. Kleinere Blutungen kamen jeweils spontan zum stehen. Die Periode verlief normal stark und komplikationslos. Die Ammoniumsulfat-, die Mikrokjeldahl-, die Immunchemischemethode und die Elektrophorese wiesen keine Fibrinogen nach. Infusionen von Plasma bzw. Fibrinogen führten jeweils zu einer fast völligen Normalisierung.

Diagnose: Kongenitale Afibrinogenämie.

11. Fall: BIDDAU, AMMANITI 1946.

9 jähriges Mädchen. Seit frühester Jugend Mundschleimhautblutungen.

Familien Anamnese: Großeltern Cousins ersten Grades. Eltern und 4 Schwestern mit normalen Fibrinogenspiegel. Keine hämorrhagische Diathese in der Familie.

Blutstatus: Blutungszeit 3 Minuten, Gerinnungszeit und Prothrombinzeit Thrombo 280.000/cmm, keine Retraktion, Rumpel-Leede negativ.

Verlauf: Das Kind verstarb mit 9 Jahren. Todesursache unbekannt.

Diagnose: Kongenitale Afibrinogenämie.

12. Fall: REVOL, FAVRE-GILLY 1947.

4 jähriger Knabe. Manifestation der Blutstillungsanomalie 6 Monate nach der Geburt.

Familien Anamnese: Keine Blutsverwandtschaft der Eltern, Fibrinopenie vorhanden.

Blutstatus: Blutungszeit ∞, Thrombo 100.000/cmm.

Diagnose: Hereditäre, kongenitale Afibrinogenämie.

13. Fall: CORBETT 1947.

Der Patient ist ein 22 Wochen alter Knabe.

Familien Anamnese: Keine Blutsverwandtschaft, keine hämorrhagische Diathese.

Blutstatus: Thrombo 519.000/cmm, Gerinnungszeit , Blutungszeit 2 - 30 Minuten.

Diagnose: Kongenitale Afibrinogenämie.

14. Fall: DIAMOND, BORGES 1948.

Der Patient ist ein 5 jähriger Knabe.

15.-16. Fall: DIAMOND, BORGES 1948.

a) Mädchen 13 Monate alt.
b) Knabe 16 Monate alt.
Die Patienten vom 14. und 15. Fall sind Geschwister.

Diagnose: In 14. - 16. Fall handelte es sich wahrscheinlich um eine kongenitale Afibrinogenämie.

17. Fall: DE SILVA, THANABALASUNDERAM 1951.

Knabe 11 Monate alt.

Familien Anamnese: Keine Blutsverwandtschaft der Vorfahren. Mutter mit leicht erniedrigten Fibrinogenspiegel (210 mg%). Großmutter mütterlicherseits mit normalen Fibrinogenspiegel.

Blutstatus: Thrombo 60.000/cmm, Blutungszeit 2 1/2 - 6 1/2 Minuten, Gerinnungszeit und Prothrombinzeit ∞, Rumpel-Leede negativ.

Verlauf: Das Kind verstarb 11 Monate nach der Geburt. Todesursache unbekannt.

Diagnose: kongenitale Afibrinogenämie.

18. Fall: PRENTICE 1951.

19 jähriger Patient. Nach der Geburt schwere Nabelschnurblutung, später große Blutverluste nach kleinen Verletzungen, die häufig stationäre Behandlung erforderten. Zur Blutstillung kam es nur nach Bluttransfussionen.

Familien Anamnese: Keine Blutsverwandtschaft. Der Fibrinogenspiegel

der Mutter ist auf 120 mg% erniedrigt. Dagegen ist ihre Gerinnungszeit normal, nie hämorrhagische Diathese gehabt. 2 Geschwister gesund.

Blutstatus: Hb 70 %, Erys 3,6 Mill., Leuko 25.000/cmm, Thrombo 280.000/cmm, Blutungszeit 6 Minuten (nach DUKE), Gerinnungszeit ∞ .

Verlauf: Stechende Schmerzen an den rechten Thoraxseite. Im Röntgenbild große Flüssigkeitsansammlung in der rechten Pleurahöhle festgestellt. Außer einer Nasenblutung, die nach Bluttransfussionen aufhörte, nichts auffälliges. Keine Hautekchymosen, keine Hämatome. Nach kurzer Zeit hustete und spuckte der Patient Blut. Alle Kulturen auf Tbc-Bazillen waren negativ. Bluttransfussion und Zufuhr von Fibrinogenlösung i.v. brachten vorübergehende Besserung. Fibrinogenmangel wurde durch Hitzekoagulation, Fällung mit Ammoniumsulfat und Prothrombintest (nach QUICK) nachgewiesen. Hess-Test normal. Die kürzestes Blutungszeit war 1 Minute (IVY) und die längste 20 Minuten (IVY), Blutsenkung in der ersten Stunde 5 mm. Nach kurzer Zeit Exitus letalis.

Sektionsbefund: Ungeronnenes Blut im Herzen und Gefäß. Konfluierende Tbc-Pneumonie der Lunge. Leber mikroskopisch leicht verfettet. Tuberkeln in Milz und Leber. Im Pleuraraum ausgedehnte Verwachsungen. Gruppen von Alveolen enthalteten Eosinophile Gerinsel aus Hyalin.

Diagnose: Kongenitale, hereditäre Afibrinogenämie und disseminierte Lungen-Tbc.

19. Fall: BUCEK 1951.

12 jähriges Mädchen. Manifestation der Blutstillungsanomalie trat erst nach einer Verletzung, im Alter von 3 Jahren ein.

Familien Anamnese: Keine Blutsverwandtschaft. Hämorrhagische Diathese vorhanden. Bruder an Nabelschnurblutung gestorben, zweiter Bruder Nabelschnurblutung nach seiner Geburt durchgemacht und im Alter von 3 Jahren an intrakraniellen Blutung verstorben. Eltern und Schwester mit normalen Blutungs- und Gerinnungszeit.

Blutstatus: Thrombo 43.000 - 525.000/cmm, Blutungszeit 5 - 30 Minuten, Gerinnungszeit und Prothrombinzeit ∞, Rumpel-Leede positiv.

Verlauf: Über den weiteren Verlauf der Krankheit nichts bekannt.

Diagnose: Kongenitale hereditäre Afibrinogenämie.

20. Fall: VAN NUFFEL, VERSTRAETE 1953.

Knabe, schon am ersten Tag nach der Geburt, an unstillbarer Blutung und Kephalhamatom verstorben.

Familien Anamnese: Völlig frei.

Blutstatus: Thrombo 194.000/cmm, Blutungszeit 6 Min.

Diagnose: Kongenitale Afibrinogenämie.

21. Fall: LAWSON 1953.

Die Patientin, ein 19 jähriges Mädchen hatte seit frühester Jugend nach geringfügigen Traumen und Zahnextraktionen unstillbare alarmierende Blutungen gehabt. Die Hämorrhagien hörten erst nach Bluttransfussionen auf. In der Zwischenzeit monatelang und jahrelang keine manifesten Blutungsstörungen, trotzdem fast immer mehrere blau-schwarze Flecken an beiden oberen und unteren Extremitäten. Menarche mit 13 Jahren. Merkwürdigerweise verlief die Regel immer normal.

Familien Anamnese: Keine Blutsverwandtschaft, hämorrhagische Diathese vorhanden. Ein Bruder der Patientin starb 3 Tage nach der Geburt an einer unstillbaren Nabelschnurblutung. Bei der Mutter konnte zeitlebens eine Blutungsneigung, jedoch keine ausgesprochene Hämorrhagie festgestellt werden (Blutungszeit 8 Minuten, Fibrinogenspiegel 150,5 mg%). Der Vater und zwei Geschwister der Patientin waren gesund.

Blutstatus: Hb 120 %, Erys 4,39 Mill/cmm, F.I. 40, Leuko 5.100/cmm, Thrombo 260.000/cmm, Blutungszeit 7 Minuten, Gerinnungszeit ∞ , Blutsenkung erste Stunde 1 mm.

Verlauf: Bei der Untersuchung fielen nur multiple blaue Flecken an der Außenseite der beiden oberen und unteren Extremitäten auf. Sonst machte das Mädchen einen fröhlichen und sehr gesunden Eindruck. Bei der Laboruntersuchungen gerann das Blut der Patientin nur nach 2 Fibrinogenlösungszusätzen. Die Prothrombinkonzentration war normal. Keine Spur von Fibrinogen nachweisbar.

Diagnose: Kongenitale hereditäre Afibrinogenämie.

22.-23. Fall: GITLIN, BORGES 1953.

a) 5 jähriger Knabe. Eltern blutsverwandt. Keine Fibrinopenie in der Familie.
b) die kleinere Schwester des Knaben ein 1/2 Jahre alt.

Diagnose: Zwei Fälle kongenitaler Afibrinogenämie idiopatischer Natur.

24. Fall: FRICK, MAC QUARRIE 1954.

7 jähriger Knabe. Nach der Geburt Nabelschnurblutung. Später kleine Verletzungen riefen oft unstillbare Blutungen hervor.

Familien Anamnese: Die Eltern sind Vettern ersten Grades. Keine hämorrhagische Diathese in der Familie.

Blutstatus: Thrombo 222.000 - 410.000/cmm, Blutungszeit 4 Minuten, Gerinnungszeit und Prothrombinzeit ∞. Alle anderen Gerinnungsfaktoren normal vorhanden, keine Spur von Fibrinogen nachweisbar, keine Retraktion, Rumpel-Leede negativ, Blutsenkung 1,5 mm in 1 Stunde.

Verlauf: Klinikeinweisung wegen Darmblutung. Therapie mit Fraktion I (COHN) Transfussionen. Fibrinogenspiegel hatte einen Wert von 161 mg erreicht, nach 12 Tagen war allerdings keine Spur mehr nachweisbar.

Diagnose: Kongenitale Afibrinogenämie.

25. Fall: ALBEGIANI, LA GRUTTA 1954.

Knabe 9 Monate alt. Gleich nach der Geburt Nabelschnurblutung. Blässe und Hautekchymosen seit den ersten Lebenstagen. Ausgedehnte subcutane Hämatome nach geringfügigen Traumen.

Familien Anamnese: Eltern blutsverwandt. Hämorrhagische Diathese in der Familie vorhanden. Ein Bruder des Patienten an Nabelschnurblutung verstorben.

Blutstatus: Thrombo 246.000/cmm, Blutungszeit 2 1/2 Minuten, Gerinnungszeit hochgradig verlängert, Keine Spur von Fibrinogen in Serum nachweisbar.

Verlauf: Wegen Blutungsneigung Klinikeinweisung. Eine leichte Leberfunktionsstörung und eine leichte Hypoproteinämie wurden festgestellt.

Diagnose: Hereditäre kongenitale Afibrinogenämie.

26.-28. Fall: ALEXANDER, GOLDSTEIN, RICH u.a. 1954.

3 Kinder mit kongenitalen Afibrinogenämie. In einem Fall ist der Patient ein 4 1/2 jähriger Knabe. In allen 3 Fällen die Familienanamnese ist völlig frei.

29.-30. Fall: SOULIER, MAHOUDEAU 1954.

a) 5 jähriger Knabe. Das erste Kind einer Familie mit 7 Kinder. Manifestation der Blutstillungsanomalie erst nach den ersten Bewegungen und zwar als Neigung zur Ekchymosenbildung. Blutungen und Hämatome wurden nach geringfügigen Traumen verursacht.

Familien Anamnese: Eltern blutsverwandt. 2 Kinder verstorben, keine hämorrhagische Diathese gehabt. 4 Kinder gesund.

Verlauf: Einweisung in die Klinik wegen Zahnblutungen und Wangenhämatom. Behandlung mit Bluttransfussionen. Zahnextraktion rief starke Blutung hervor.

Blutstatus: Erys 4,5 Mill., Leuko 6.000/cmm, Thrombo 200.000/cmm, Blutungszeit 15 Minuten, Gerinnungszeit und Prothrombinzeit (nach QUICK) ∞, Blut-

senkung 0,5/2 mm. Kein Fibrinogen nachweisbar (Hitzekoagulation, Zusatz von Thrombin forte, Elektrophorese). Alle anderen Gerinnungsfaktoren normal vorhanden.

b) 20 jährige Patientin seit frühester Jugend Nasenblutungen und Hautekchymosen gehabt. Die Regel verlief manchmal verlängert. Zur Aufnahme wegen intraabdominelle Blutung und Bauchschmerzen.

Familien Anamnese: Eltern blutsverwandt. Eine Schwester der Patientin an ungeklärter Purpura mit 11 Jahren verstorben.

Blutstatus: Erys 2,7 Mill/cmm, Leuko 9.200/cmm, Thrombo 320.000/cmm, Blutsenkung in der ersten Stunde 9 mm, Blutungszeit 6 Minuten, Gerinnungszeit und QUICK-Zeit ∞, Rumpel-Leede negativ, Fibrinogen nicht nachweisbar.

Verlauf: Unter der Therapie mit Bluttransfussionen bildeten sich die Symptome zurück.

Diagnose: Zwei Fälle kongenitaler Afibrinogenämie. Die zweite wahrscheinlich hereditärer Natur.

31. Fall: BRONNIMANN 1954.

15 jähriger Knabe mit angeborener Afibrinogenämie. Kein Fibrinogen im Serum nachweisbar, Blutungszeit verlängert, Gerinnungszeit ∞.

Familien Anamnese: Völlig frei.

Verlauf: Seit frühester Jugend ausgesprochene Blutungsneigung wegen ständig rezidivierenden Blutungen häufig stationärer Aufenthalt. Die zahlreiche Vollbluttransfussionen führten schließlich zu bedrohlichen Zwischenfällen und anaphylaktischen Reaktionen sowie asthmatoider Atmung, Angstgefühl, Übelkeit und Kopfschmerzen. Infussionen defibrinierten Blutes wurden dagegen gut vertragen. Die Sensibilisierung durch Fibrinogen wurde durch die Ergebnisse eines Hämagglutionationstests bestätigt. Auftreten multipler Cysten in den langen Röhrenknochen. Die Cysten wurden von dem Autor als Folge von bereits auf geringfügigen Erschütterungen hervorgerufenen Knochenhämatomen aufgefaßt, die sich später, vom Kreislauf isoliert, autolytisch verändern und zur Knochencysten verwandelt haben.

Diagnose: Kongenitale Afibrinogenämie.

32.-33. Fall: CAUSSADE, NEIMANN 1954.

a) Die Patientin ist ein 8 1/2 jähriges Mädchen.

Familien Anamnese: Eltern blutsverwandt. Hämorrhagische Diathese in der Familie vorhanden.

Verlauf: Die Blutstillungsanomalie wurde erst 18 Monate nach der Geburt durch

eine Hämatemesis manifestiert. Später bei kleinsten Stoßtraumen, bekam die Patientin leicht Hautekchymosen.

Blutstatus: Blutungszeit 4 1/2 Minuten, Gerinnungszeit ∞ , Thrombo 420.000/cmm kein Fibrinogen nachweisbar.

b) Das Mädchen, 4. Kind einer Familie, 2 Tage nach der Geburt, an einer unstillbaren Nabelschnurblutung verstorben.

Familien Anamnese: Eltern Vettern ersten Grades, auch bei ihnen fand sich eine geringe Fibrinopenie. Alle anderen Kinder waren normal.

Blutstatus: Thrombo 400.000/cmm, Blutungszeit 4 1/2 Minuten, Gerinnungszeit ∞, Blutsenkung fehlte fas völlig, die Untersuchungsmethoden wiesen Fibrinogenspuren nach.

Diagnose: Fall a) Kongenitale hereditäre Afibrinogenämie.
Fall b) Kongenitale hereditäre Hypofibrinogenämie.

34. Fall: VANDERBROKE, VERSTRAETE 1954.

Ein Neugeborenes, das erste Kind gesunder Eltern.

Familien Anamnese: Keine Blutsverwandtschaft, keine hämorrhagische Diathese.

Verlauf: Die Anomalie manifestierte sich mit einer Nabelschnurblutung, die nur nach Bluttransfussionen zum Stillstand kam. Die späteren Laboruntersuchungen bestätigten die Diagnose einer angeborenen Afibrinogenämie. Später wechselten Perioden völligen Wohlbefindens mit spontanen Blutungen.

Diagnose: Kongenitale, idiopathische Afibrinogenämie.

35. Fall: PRICHARD, VANN 1954.

Knabe 19 Tage alt.

Familien Anamnese: Nichts angegeben. Das Kind hatte gleich nach der Geburt Nabelschnurblutung gehabt.

Blutstatus: Blutungszeit mehr als 3 Stunden, Thrombo 270.000/cmm.

Diagnose: Kongenitale Afibrinogenämie.

36. Fall: LEWIS, FERGUSSON 1954.

3 1/2 jähriger Knabe. Gleich nach der Geburt Nabelschnurblutung. Über die Familienanamnese konnten wir nichts in Erfahrung bringen.

Blutstatus: Thrombo 270.000/cmm.

Diagnose: Kongenitale Afibrinogenämie.

37. Fall: BURGSTEDT, MARX 1954.

1 1/2 jähriges Mädchen. Das einzige Kind ihrer Eltern.

Familien Anamnese: Keine Blutsverwandtschaft in der Familie, keine hämorrhagische Diathese.

Verlauf: Mit 11 Monate schweren Keuchhusten gehabt. Kurz danach fiel den Eltern der große Durst des Kindes auf, vom Hausarzt wurde Zucker im Harn festgestellt. Mit 16 Monaten Einweisung in die Klinik. Neben typischer Cystinspeicherkrankheit mit massiver Cysteneinlagerung in allen R.E.S.-Organen, Diabetes insipidus, Acidose, hypophosphatämischer Rachitis und Niereninsuffizienz wurde gleichzeitig eine Afibrinogenämie und Parahamophiliesyndrom (Mangel an Faktor V und antihämophilem Globulin) festgestellt. Die Thrombocyten waren um 50 % vermindert. Nur nach Traumen traten bei dem Kinde Hämatome auf. Mitunter kam es aus Punktionsstellen zu schweren unstillbaren Nachblutungen mit Bildung großer Blutergüsse.

Blutstatus: Hb 77 %, Erys 4,33 Mill/cmm, Leuko 17.200/cmm, F.I. 82, Thrombo 118.560/cmm, Blutsenkung 2 mm in 1 Stunde. Blutungszeit 2 Minuten, Gerinnungszeit ∞, Faktor V 20 % der Norm, Antihämophiles Globulin stark vermindert, P.I. 120. Alle anderen Faktoren waren normal vorhanden. Rumpel-Leede negativ. Therapie der hämorrhagischen Diathese mit Bluttransfusionen. Kurz nach den Transfusionen war das Blut gerinnbar und es trat eine Retraktion des Gerinnsels ein. Außer Antibiotica bekam die Patientin noch komplexe Verbindung von Calcium-Citronensäure-Phosphorsäure. 10 Tage später im Anschluß an eine Injektion von Adenosintriphosphat kam es zu einer akuten Verschlechterung des Krankheitsbildes mit Fieberanstieg und Erbrechen bis schließlich die Patientin an einem Kreislaufkollaps verstarb.

Sektionsbefund: Massive Kristallablagerungen in der Milz, Leber, Lymphdrüsen und Knochen. Leber vergrößert und verfettet. Starke degenerative Veränderungen an den Nierentubuli bei ziemlich intakten Glomeruli.

Diagnose: Cystinspeicher-Krankheit und gleichzeitig Afibrinogenämie und Parahämophiliesyndron (Mangel an Faktor V und antihämophilem Globulin).

38. Fall: SEBOK, SZABO 1955.

14 jähriger Knabe mit einer kongenitalen Afibrinogenämie.

Familien Anamnese: Völlig frei. Elternpaar und 3 Geschwister gesund.

Verlauf: Seit frühester Jugend häufig bei geringsten Anlässen starke Blutungen.

Blutstatus: Gerinnungszeit und Prothrombinzeit ∞, die Elektrophorese zeigte keine charakteristische Fibrinogenzacke. Gerinnungshemmende Substanzen

wurden dadurch ausgeschlossen, daß das Blut des Patienten die Gerinnung eines normalen Blutes nicht verhindern konnte. Eine erhöhte fibrinolytische Aktivität kam nicht in Frage, weil das Plasma ein normales Blutgerinnsel im Sinne einer Fibrinolyse nicht zu beeinflussen vermochte. Die Gerinnung trat erst, nachdem das Blut des Patienten mit normalen Oxalatplasma bei Calciumüberschuß versetzt worden war, ein. Diese alle Untersuchungen führten zu der Annahme, daß es sich um eine kongenitale Afibrinogenämie handelte. Nach Vollbluttransfusionen traten urticarielle Erscheinungen auf.

Diagnose: Kongenitale, idiopatische Afibrinogenämie.

39.-40. Fall: CAMELIN u.a. 1955.

a) 3 jähriges Mädchen.

Familien Anamnese: Eltern nicht blutsverwandt. Hämorrhagische Diathese jedoch in der Familie vorhanden.

Blutstatus: Thrombo 165.000/cmm, Blutungszeit 3 Minuten, Gerinnungszeit ∞ .

Verlauf: Gleich nach der Geburt Nabelschnurblutung gehabt. Später traten oft Nasenblutungen auf.

b) 3 jähriger Knabe.

Familien Anamnese: Eltern blutsverwandt. Hämorrhagische Diathese vorhanden.

Blutstatus: Thrombo 131.000 - 300.000/cmm, Blutungszeit und Gerinnungszeit.

Verlauf: Gleich nach der Geburt Nabelschnurblutung.

Diagnose: 2 Fälle kongenitaler hereditäre Afibrinogenämie.

41. Fall: BRAULT, PRAT 1955.

5 jähriger Junge mit hämorrhagischer Diathese.

Familien Anamnese: Eltern blutsverwandt.

Blutstatus: Thrombo 200.000/cmm, Blutungszeit 15 Minuten.

Diagnose: Kongenitale Afibrinogenämie.

42. Fall: IMPERATO 1955.

Knabe 20 1/2 Monate alt. Gleich nach der Geburt Nabelschnurblutung. Klinikeinweisung wegen Hautekchymosen und Kephalhämatom.

Familien Anamnese: Völlig frei. Eltern gesund.

Blutstatus: Hb 58 - 85 %, F.I. 93 - 1,12, Erys 3,12 Mill - 4,2 Mill./cmm, Leuko 5.800 - 11.700/cmm, Thrombo 220.000 - 280.000/cmm, Blutungszeit 3 - 6 Minuten, Gerinnungszeit und Prothrombinzeit ∞, Rumpel-Leede negativ, keine Spur von Fibrinogen nachweisbar.

Diagnose: Kongenitale idiopatische Afibrinogenämie.

43. Fall: FERNANDO, DHARMASENA 1957.

20 jähriger Mann, ledig. Gleich nach der Geburt Nabelschnurblutung. Später traten häufig schwer stillbare Blutungen nach kleinsten Verletzungen auf. Klinikeinweisung wegen schweren abdominellen Schmerzen.

Familien Anamnese: Eltern Vettern ersten Grades. Der Vater hatte zweimal spontanes Nasenbluten gehabt. Ein Bruder ist nach Verletzung an intracranieller Blutung verstorben. Eine Schwester mit 7 Jahren an angeborenen Herzfehler gestorben. Mutter und 3 Geschwister mit normalen Fibrinogenspiegel. Eine Schwester mit leichter Fibrinopenie (200 mg%).

Verlauf: 3 Tage nach der Einweisung Laparatomie. Blut im peritonealen Raum vorhanden. Es konnte keine Blutungsstelle festgestellt werden. Leber, Milz, Nieren, Darmtractus o.B. Operationswunde blutete 22 Tage lang.

Blutstatus: Hb 65, Erys 3,68 Mill./cmm, Leuko 9.000/cmm, Thrombo 146.000/cmm, Blutungszeit 4 Minuten, Gerinnungszeit ∞, Prothrombinzeit über 2 Minuten, HESS negativ. Blutsenkung 2/5 mm, kein Fibrinogen nachweisbar. Alle anderen Gerinnungsfaktoren waren normal vorhanden. Der Patient wurde nach einem Monat entlassen.

Diagnose: Kongenitale, hereditäre Afibrinogenämie.

44. Fall: GROSSMANN, CARTER 1957.

Neugeborenes (keine Geschlechtsangabe), das nach einer schweren Zangenentbindung ein Kephalhämatom, zahlreiche Ekchymosen der Haut, retinale Blutungen im linken Auge und eine zunehmende psychomotorische Unruhe mit neurologischen Zeichen einer wachsenden intrakraniellen Blutung zeigte. Leber 2 Q. F. unter der rechten Rippenbogen tastbar.

Blutstatus: Thrombocytenzahl normal, keine Angabe der Blutungszeit, Gerinnungszeit (LEEWHITE) ∞, Prothrombinzeit über 6 Minuten, Antithrombin titer normal.

Familien Anamnese: Keine Angaben der Blutsverwandtschaft. Vater und zwei Brüder hatten Fibrinopenie mit häufigem Nasenbluten und verlangsamte Blutsenkung (1/3 mm) gehabt.

ABBILDUNG 1

Verlauf: Die Untersuchungen gaben keinen Nachweis von Fibrinogen. Die breiten Ekchymosen der Haut nahmen zu. Trotz ausgiebiger Bluttransfusionen und umbilicaler Infusionen von reinem menschlichen Fibrinogen verstarb das Kind 12 Stunden nach der Geburt.

Sektionsbefund: Orale und pharyngeale Schleimhautblutungen, auf der visceralen Pleura und im Lungenparenchym Ekchymosen. Einrisse im Tentorium cerebelli und ungeronnenes Blut in den subduralen und subtentorialen Raum.

Diagnose: Kongenitale, hereditäre Afibrinogenämie.

45. Fall: WILSON, GUTTERIDGE 1957.

11 jähriges Mädchen. Manifestation der Blutstillungsanomalie erst im zweiten Lebensjahr nach einer Kopfverletzung.

Familien Anamnese: Keine Angabe.

Verlauf: Die Blutung hörte erst auf nach Bluttransfusionen. Später sind oft Hämatome und Blutungen nach geringfügigen Traumen aufgetreten.

Blutstatus: Gerinnungszeit ∞, kein Fibrinogen nachweisbar. 20 Minuten nach der Injektion war das Blut wieder ungerinnbar.

Diagnose: Kongenitale Afibrinogenämie.

46. Fall: MORITA, KAGAMI 1957.

7 jähriges Mädchen. 10 Tage nach der Geburt Nabelschnurblutung.

Familien Anamnese: Völlig frei.

Verlauf: Leichte Hautekchymosenbildung nach geringfügigen Stoßtraumen besonders an beiden oberen und unteren Extremitäten. Kinderkrankheiten ohne Komplikationen gehabt.

Blutstatus: Hb 82 %, Erys 4,85 Mill/cmm, Leuko 8.300/cmm, Thrombo 510.000/cmm (MORITA-YOSIMARA Methode, normaler Wert 525.000), Blutungszeit 20 1/2 Minuten, Gerinnungszeit und Prothrombinzeit (QUICK) ∞, Rumpel-Leede positiv, Blutsenkung 2/3 mm. Es ist interessant, daß Blutungen nach kleinen Verletzungen ohne spezielle Behandlung zum Stillstand kamen. Dagegen wurde die Blutung nach schweren Verletzungen immer bedrohlich. Alle Untersuchungen zeigten, daß völlige Fehlen von Fibrinogen.

Diagnose: Kongenitale, idiopatische Afibrinogenämie.

48. Fall: CUTILLO, SCHETTINI 1958.

Neugeborener Knabe 3 Tage alt. Das dritte Kind. Nabelschnurblutung gleich nach der Geburt, Ekchymosen der Haut, Schädel war durch ein großes, bilaterales

Hämatom völlig deformiert (siehe Abbildung).

Familien Anamnese: Eltern Vettern ersten Grades. Drei Geschwister und Elternpaar gesund. Keine hämorrhagische Diathese in der Familie.

Blutstatus: Hb 55 %, Erys 2 Mill/cmm, Leuko 17.000/cmm, Thrombo 330.000/cmm, Blutungszeit (DUKE) 3 Minuten, Gerinnungszeit (LEEWHITE) und QUICK-Zeit ∞, Blutsenkung 1/2, kein Fibrinogen nachweisbar, alle anderen Gerinnungsfaktoren waren normal vorhanden.

Diagnose: Kongenitale, idiopatische Afibrinogenämie.

49. Fall: GREVELD, LIEN, GROEN, RALSKIN 1958.

1 jähriger Knabe mit hämorrhagische Diathese. 24 Stunden nach der Geburt bekam das Kind schwere, subcutane Hämatome am Hinterkopf und Nacken. Nach Bluttransfusionen (umbilicale Vene) Besserung des Zustandes mit Hämatomenrückbildung. 8 Tage später plötzlich Nabelschnurblutung. Ein Jahr später Klinikeinweisung wegen schwer stillbare Blutungen.

Familien Anamnese: Völlig frei.

Blutstatus: Hb 83 %, Erys 4 Mill/cmm, Leuko 13.000/cmm, Thrombo 296.000/cmm, Blutungszeit 6,15 Minuten, Gerinnungszeit ∞, keine Retraktion, Blutsenkung 1 mm in erster Stunde. Es konnte kein Fibrinogen nachgewiesen werden (Hitzekoagulation, Ammoniumsulfatlösung, Elektrophorese Mikro-Kjeldahl probe). Alle anderen Gerinnungsfaktoren waren normal vorhanden. QUICK-Zeit ∞, Antihämophiles Globulin normal.

Diagnose: Kongenitale, idiopatische Afibrinogenämie.

50. Fall: MASSON, MIMOUNE, NAUDIN 1958.

Knabe 6 Monate alt.

Familien Anamnese: Keine Blutsverwandtschaft. Vater (37) und Mutter (32) gesund. Nie hämorrhagische Diathese gehabt. Hämatologische Befunde von beiden normal. Von den 6 Kindern: 1 Mädchen 10 1/2 Jahre alt gesund, 1 Knabe 9 1/2 Jahre alt gesund, 1 7 jähriges Mädchen Nabelschnurblutung, subcutane Hämatome, Nasenbluten und Hautekchymosen gehabt, völliger Fibrinogenmangel in Laboruntersuchungen nachgewiesen. Ein 3 jähriger Knabe, das vierte Kind der Familie, mit Afibrinogenämie. Der eine von den Zwillingen, die später zur Welt kamen, ist unser Patient.

Diagnose: Kongenitale, idiopatische Afibrinogenämie. Der Fall tritt in einer Familie auf, wo noch zwei Afibringgenämie-Fälle vorkamen.

ABBILDUNG 2

51. Fall: TZANK, SOULIER

52. Fall: LATO, SEVERI, ANTONELLI 1958.

Neugeborenes (keine Geschlechtsangabe) das am 13. Tag nach der Geburt erkrankt ist und unter dem Bild eines schweren toxischen Zustandes, am 18. Tag nach der Geburt in eine Klinik eingewiesen wurde. Bald traten eine Hämatemesis und eine Melaena auf.

Familien Anamnese: Keine Angaben.

Blutstatus: Blutungszeit verlängert, Gerinnungszeit und QUICK-Zeit ∞, völliges Fehlen von Fibrinogen und Verminderung des Faktors VII wurden nachgewiesen.

Diagnose: Kongenitale Afibrinogenämie.

53. Fall: GARBIN, GAROFALOY 1960.

Neugeborenes (keine Geschlechtsangabe) zeigt ein ausgedehntes Kephalhämatom, das sich nach Punktion sofort wieder füllt.

Familien Anamnese: Eltern sind blutsverwandt im 3. und 4. Grad. Vater, Mutter und ein älterer Bruder haben normalen Fibrinogenspiegel und normale Thrombocytenzahl. Keine Angabe über hämorrhagische Diathese.

Blutstatus: Hb 65 %, Erys 3,68 Mill/cmm, Leuko 6.800/cmm, Thrombo 310.000/cmm, Form normal, Blutungszeit 5 1/2 Minuten, Gerinnungszeit ∞, QUICK-Zeit verlängert (28 Sekunden) Rumpel-Leede negativ, kein Fibrinogen nachweisbar.

Verlauf: Nach mehreren Bluttransfusionen bessert sich die klinische Symptomatik und das Kind gedeiht gut.

Diagnose: Kongenitale, idiopatische Afibrinogenämie.

54. Fall: FAYOS, LINARES, PANIANGUA 1960.

5 jähriges Mädchen mit einer geringen hämorrhagischen Diathese, die bereits nach der Geburt in Erscheinung trat.

Familien Anamnese: Eltern des Kindes sind Vettern zweiten Grades bei denen eine asymptomatische Fibrinopenie nachgewiesen wurde.

Blutstatus: Hb 92, Erys 4,3 Mill./cmm, Leuko 6.800/cmm, Thrombo 291.400/cmm, Blutungszeit (DUKE), eine Minute, Gerinnungszeit (LEEWHITE) ∞ , Rumpel-Leede negativ, Blutsenkung 1/2, Fibrinogen nicht nachweisbar.

Diagnose: Kongenitale, hereditäre Afibrinogenämie.

55. Fall: DE VRIES, ROSENTRY 1961.

16 jähriges Mädchen aus Israel, Menarche mit 13 Jahren. Regel normal. Oft spontane aber auch nach geringen Traumen, Hautblutungen. Mit 9 Jahren akute Tonsillitis gehabt und danach lange an rheumatischem Fieber erkrankt gewesen. Linkes Kniegelenk schmerzhaft geschwollen (keine Trauma-Anamnese). Bei der Aufnahme war ein deutliches systolisches Geräusch und ein Diastolikum, beides über die Herzspitze zu hören. Im Röntgenbild Mitralisherz festgestellt. EKG normal. Kniegelenk links geschwollen, warm, rötlich, nach einigen Tagen blau verfärbt.

Familien Anamnese: Eltern sind Vettern, beide gesund. Ein Knabe 3 Tage nach der Geburt an Nabelschnurblutung verstorben, ein Mädchen mit 19 Jahren an intrakranielle Blutung verstorben. Drei Brüder und zwei Schwestern sind gesund. Die Mutter und zwei Geschwister haben normale Gerinnungszeit und normalen Fibrinogenspiegel.

Blutstatus: Hb 113 - 60 %, Erys 3,6 Mill/cmm, Leuko 10.000/cmm, Thrombo 150.000 - 250.000/cmm. Blutungszeit (DUKE) 2 Minuten, Gerinnungszeit Rumpel-Leede negativ. Die Blutsenkung fehlt in der ersten Stunde, P.I. 80 ASL-Titer normal.

Verlauf: 2 Wochen nach der Aufnahme zeigte die Patientin subfebrile Temperaturen, punktförmige Blutungen unter den Fingernägeln, sowie Trommelschlegelfinger. Wegen Verdacht auf bakterielle Endokarditis bekam die Patientin außer 6 Gr. Plasma Fraktion I auch 15 Mill. Pen. und 1 Gr. Achromycin innerhalb von 5 Tagen. Fieberfreiheit und Zurückbildung der Blutungen. 15 Tage später 3 gr. Fibrinogen i.v. Bei der Entlassung wurde eine Medikation von 1,5 gr. Sigmamycin täglich empfohlen. Nach einer Woche Wiederaufnahme wegen einer Bronchopneumonie. Als Therapie weiter Sigmamycin und Fibrinogen. 1 1/2 Monate später erneute Aufnahme mit hohem Fieber (39), Atemnot und Tachycardie (120/Min.). Diesmal mehrere punktförmige Blutungen der Haut und leichte Milzvergrößerung (2 cm). Der Zustand verschlimmerte sich in 5 Tagen. Starke Schmerzen im rechten Oberbauch, Lebervergrößerung, Pleuraerguss rechts. Herzdämpfung reichte links bis zur Medioaxillarlinie. Nach Pericardpunktionen 160 ml Blut, 750 ml und mehr entnommen. Pleurapunktion ergab 1500 ml Blut. Außer Digitalis und Diuretica bekam die Patientin insgesamt 9 Fibrinogeninfusionen als man eine Reaktion mit Fieber, Schüttelfrost und Schweißausbrüche beobachtete. Bei der 10ten Infusion nach Anlauf von ca. 20 Minuten, als schon 1,8 gr. Fibrinogen infudiert waren, wurde die Patientin blaß, hat gebrochen und die Temperatur stieg nach Blutdruckabfall auf 40 (syst.) und Schüttelfrost auf 40 C an. Es traten wiederholt Nasenblutungen auf. Ein paar Tage später nach einer Transfusion von 100 ml Blut ausgedehnte Urticaria an der ganzen Körperoberfläche, 2 Stunden danach Exitus letalis.

Sektionsbefund: Adhäsionen im Pleuraraum mit seröser Flüssigkeit, Parietales Pleurablatt mit punktförmigen Blutungen. Bilateral schwere Bronchopneumonie. 2 ältere Lungeninfarkte. Im pericardialen Raum Adhäsionen und blutige Flüssigkeit. Herzgewicht 460 Gr., Mitralis verdickt, rigid, verkürzt, am Rande mehrere Veränderungen im Sinne einer Endocarditis verrucosa. Im peritonealen Raum ca. 300 ml seröse Flüssigkeit. Leber und Milz vergrößert.

Diagnose: Kongenitale, hereditäre Afibrinogenämie.

56. Fall: MARX, RUTENFRANZ 1961.

Die Patientin ein Mädchen 8 Tage alt (G.M. geb. 28.12.61, Prot.Nr. 16/62) ist das einzige Kind ihrer Eltern.

Familien Anamnese: Vater 26 Jahre alt, gesund, Mutter 22 Jahre alt; während der Schwangerschaft Nierenschmerzen und Knöchelödem gehabt. Nach der Geburt bekam sie große blaue Flecken am Bauch. Vater und Großvater väterlicherseits mit Ekzem behaftet, Großvater väterlicherseits im Alter von 46 Jahren an Magencarcinom verstorben. Die einzige Schwester des Vaters bekommt leicht blaue Hautflecken. Geschwister der Mutter 3 Tage nach der Geburt an unbekannter Ursache verstorben.

Eigene Anamnese: Das Kind kam durch Vacuumextraktion, mit einem Gewicht von 4000 Gr. zur Welt. Nach der Entbindung war es asphyktisch. Wiederbelebung mit künstlicher Beatmung mit Pulmotor.

Verlauf: Am 4. und 5. Tag bekam das Kind je ein ccm Solcomycin, 5 mg Cortison und 2 Tropfen Konakion, plötzlich wurde es jedoch dyspnoisch, cyanotisch und die Temperatur stieg auf 38 C. Wegen Verdacht auf eine Pneumonie Verlegung der Patientin in die Kinderklinik. Bei der Aufnahme wurde stöhnende Atmung, Nasenflügeln, grau-rötliche Flecken am Rücken und Gesäß festgestellt. Auffallend großes Herz im Röntgenbild. Lungenbefund o.B. Leber deutlich vergrößert, ragte bis ins kleine Becken. PSR beiderseits war nicht auslösbar.

Blutstatus: am 3.1.62 subaquale Blutungszeit normal, Gerinnungszeit 4,24 Minuten, Thrombocytenzahl normal, Rumpel-Leede nagativ. Das Kind blutete am nächsten Tag nach jeder Injektion oder Blutabnahme stark, außerdem trat eine Vaginal- und eine makrosk. Nierenblutung auf. Subaquale Blutungszeit war verlängert, die Thrombocytenzahl auf 50.000/cmm vermindert. P.I. war ∞. Weitere Blutuntersuchungen zeigten einen Mangel an Faktor I, II und VII mit einer im Vordergrund stehenden Afibrinogenämie. Therapie mit Fibrinogen (Injektion von 0,3 Gr.), 200 E ACC 76, Konakion und Urbason. Die Blutung hörte auf. Besserung der subaquale Blutungszeit 6,13 Minuten, Thrombocytenzahl stieg auf 120.680/cmm an. Am 5.1.62 Erys 4,3 Mill./cmm, Hb 80 %, Leuko 32.400/cmm. Am 6.1.62 dem Säugling ging es relativ besser. Im Stuhl wurde ganz wenig dunkelrotes Blut festgestellt. Gegen Mittag wurde das Kind plötzlich unruhig,

dysponisch und stark cyanotisch. Klingende Reibgeräusche waren jetzt zum erstenmal über der Lunge zu hören und die Reflexe waren beiderseits erloschen. Eine Stunde später Teerstuhl und 3/4 Stunden danach Tod durch Herzstillstand.

Sektionsbefund: Beginnende hämorrhagische Säuglingspneumonie beiderseits. Totalinfarzierung des Markbereiches der rechten Niere. Blutung in das Cavum Uteri. Flächenhafte Hämatome in der Falx cerebri. Difuse Leberverfettung. Keine Organmißbildungen, kein Anhalt für Lues, Erythroblastose oder Toxoplasmose.

Epikrise: 8 jähriges Mädchen, das erste Kind gesunder Eltern (von denen die Mutter eine latente, leichtere Thrombopenie hatte) mit kongenitale Afibrinogenämie in Begleitung von Faktor II - und Faktor VII Mangel. Der Tod trat durch Herzstillstand 8 Tage nach der Geburt ein. Es ging eine schwere hämorrhagische Pneumonie voraus, die kurz von dem Exitus noch von massiven Teerstühlen begleitet wurde.

II. DISKUSSION DER SYMPTOMATOLOGIE UNTER AUSWERTUNG DER PUBLIZIERTEN EINZELFÄLLE HINSICHTLICH:

1. ERBLICHKEIT.

a) Blutsverwandtschaft.

Bei der Entstehung der Afibrinogenämie spielt die Blutsverwandtschaft der Eltern nach unseren Untersuchungen eine erhebliche Rolle. Von 56 Fällen der kongenitalen Afibrinogenämie konnten wir in 46 Fällen etwas Näheres über die Familien Anamnese in Erfahrung bringen. Unserer Feststellung nach, traten 22 Fälle (39,2 %) in Verwandtenehen auf (Fall 1,3,4,9,10,11,22,23,24,25,29,30,32,33,40,41,43,47,48,53,54,55). Davon handelte es sich in 8 Fällen (14,2 %) um eine Verwandtschaft ersten Grades (Fall 1,9,10,24,33,43,48,55). In 6 Fällen (10,7 %) um eine Verwandtschaft zweiten, dritten und vierten Grades (Fall 3,4,11,29,53,54). In 7 Fällen (12,5 %) fanden wir keine näheren Angaben der Autoren über den Grad der Verwandtschaft (Fall 22,23,25,30,32,40,47). In den noch übrig gebliebenen 25 Fällen (44,6 %) lag keinerlei Blutsverwandtschaft der Eltern vor (Fall 2,5,6,7,8,12,13,17,18,19,20,21,26,27,28,31,34,37,38,39,42,46,50,56). Auffallend war, daß in einem Fall der Afibrinogenämie das Elternpaar zwar nicht blutsverwandt gewesen ist (Fall 19), aber trotzdem zwei andere Kinder hatte, die an unstillbaren Blutungen in frühester Jugend gestorben sind. Als Erklärung für die Vererbung der kongenitalen Afibrinogenämie wird mit Wahrscheinlichkeit eine nicht geschlechtsgebundene rezessive Erbkrankheit angenommen.

b) Fibrinopenie in der Familie.

Neben der Frage nach dem Grad der Verwandtschaft stellten wir auch fest, daß in den Familien mehrere Patienten eine gewisse Tendenz zur Fibrinopenie und hämorrhagischen Diathese vorhanden war. In 9 Fällen (16,1 %) war eine Fibrinopenie bei Familienmitgliedern festzustellen (Vater, Mutter oder Kindern). Davon war auffallend, daß in 5 Fällen (Fall 3,4,33,34,54), eine Verwandtenehe bestand und in 4 Fällen keine Blutsverwandtschaft der Eltern vorlag (Fall 17,18, 21,44).

c) Hämorrhagische Diathese.

Eine hämorrhagische Diathese sahen wir dagegen in 17 Fällen (30,3 %), davon traten 9 Fälle der hämorrhagischen Diathese wiederum in Verwandtenehen auf (Fall 3,4,9,25,30,32,40,43,55) und 8 Fälle in Familien, in denen Eltern nicht blutsverwandt waren (Fall 12,14,19,21,39,44,50,56). Wenn die Fibrinopenie bei den einzelnen Familienmitgliedern oft latent war, so zeigte sich die hämorrhagische Diathese teils als Neigung zur Ekchymosenbildung, längeren Blutungen nach Verletzungen, sowie häufigeren spontanen Nasenbluten, teils zeigte sie sich als schwere Nabelschnurblutung, die oft zum Tode führte (Fall 3,9,25,55).

2. LEBENSDAUER.

Nur in 5 Fällen konnten wir keinerlei Altersangabe erfahren. Aus der Aufstellung des Krankengutes geht hervor, daß ...

in 7 Fällen (12,5 %) die Patienten nicht das erste Jahr abschließen konnten (Fall 2,7,17,20,44,48,56)

in 3 Fällen (5,3 %) das 5te Lebensjahr nicht erreicht wurde (Fall 5,33,37)

in einem Fall der Patient mit 9 Jahren verstarb (Fall 11)

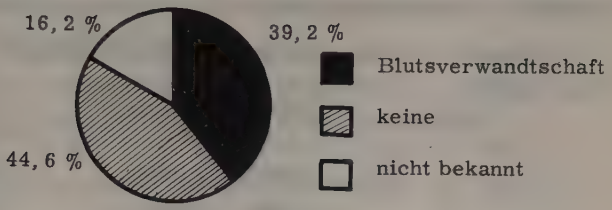
in 3 Fällen (5,3 %) die Patienten zwischen dem 10ten und dem 20ten Lebensjahr verstarben (Fall 4,18,55)

in einem Fall der Patient mit 22 Jahren verstarb (Fall 1).

In 36 Fällen konnten wir über das erreichte Alter keinerlei Angaben finden. Dagegen fanden wir bei diesen Fällen bei der Aufnahme in die Klinik eine Altersangabe, d.h. daß die Patienten zu diesem Zeitpunkt noch gelebt haben. Davon entfallen:

in 13 Fällen (23,2 %) ein Alter bis 3 Jahren (Fall 13,15,16,23,25,39,40,42,49,50)

BLUTSVERWANDTSCHAFT IN DER FAMILIE



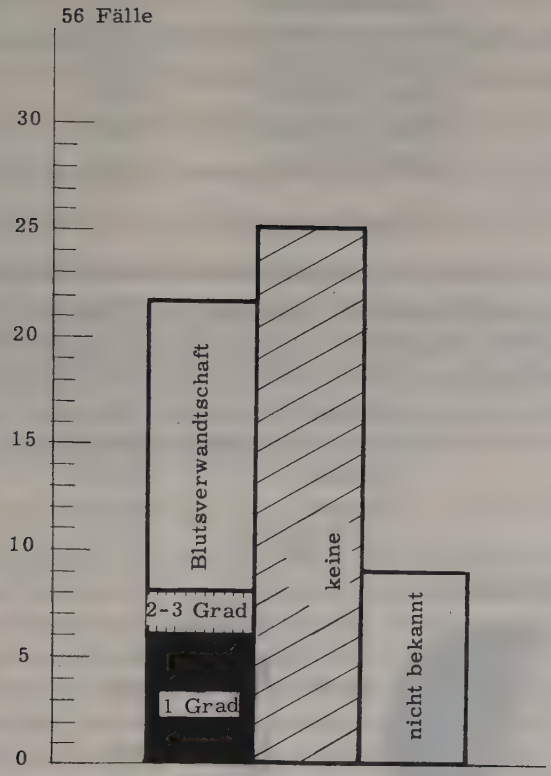


TABELLE 1

in 13 Fällen (23,2 %) ein Alter zwischen dem 3ten und 10ten Lebensjahr (Fall 6, 8, 12, 14, 22, 24, 26, 29, 32, 36, 41, 46, 54).

in 8 Fällen (14,2 %) ein Alter zwischen 10ten und 20ten Lebensjahr (Fall 3, 9, 19, 30, 38, 43, 45, 47).

in 2 Fällen (3,5 %) ein Alter über das 20te Lebensjahr (Fall 10, 21).

Fallzahl	gestorben im Alter	%
7	Geburt - 1 Jahr	12,5
3	1 Jahr - 5 Jahr	5,3
1	5 Jahr - 10 Jahr	1,7
3	10 Jahr - 20 Jahr	5,3
1	20 Jahr - 22 Jahr	1,7
	erreichtes Alter	%
13	Geburt - 3 Jahr	23,2
13	3 Jahr - 10 Jahr	23,2
8	10 Jahr - 20 Jahr	14,2
2	20 Jahr - 24 Jahr	3,5

3. GESCHLECHT

Mit Ausnahme von 7 Fällen, bei denen wir keine Geschlechtsangabe in Erfahrung bringen konnten, entfielen bei der kongenitalen Afibrinogenämie 31 Fälle (55,3 %) auf das männliche Geschlecht und 18 Fälle (32,1 %) auf das weibliche. Bemerkenswert ist, daß diese Krankheit das männliche Geschlecht fast doppelt so oft betrifft.

Fallzahl	Geschlecht	%
31	Männer	55,3
18	Frauen	32,2
7	nicht bekannt	12,5

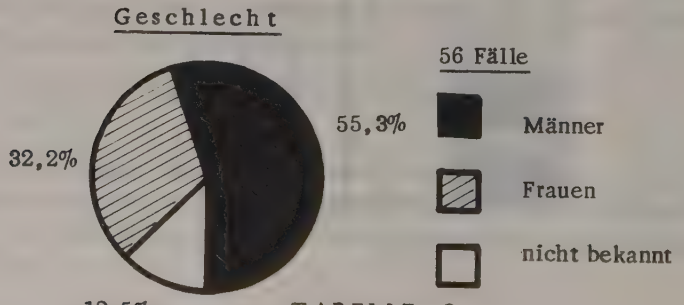


TABELLE 2

4. PRÄDILEKTIONSORTE DER BLUTUNGEN.

Bei dieser Art der hämorrhagischen Diathese finden wir die Manifestation der Blutstillungsanomalie in vielen Fällen bereits in frühesten Neugeborenenalter vor. Von den in Erfahrung gebrachten 41 Fällen hämorrhagischer Diathese manifestierte sich die Blutstillungsanomalie ...

in 34 Fällen (60,7 %) innerhalb von 15 Tagen nach der Geburt
in den übrigen 7 Fällen (12,5 %) bis zum 3ten Lebensjahr.

a) Blutungsmanifestation innerhalb 15 Tagen nach der Geburt.

Von den neugeborenen Blutungen stehen ...

an erster Stelle in 22 Fällen Nabelschnurblutungen
(Fall 1, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 20, 24, 25, 33, 34, 35, 36, 39, 40, 42, 43, 46, 48)

an zweiter Stelle in 6 Fällen, ausgedehnte Hämatome und Kephalhämatome (Fall 20, 34, 42, 44, 48, 53). Siehe Abb. 1 und 2 über Fälle 42 und 48.

an vierter Stelle Darmblutungen mit 3 Fällen (Fall 1, 2, 52)

an fünfter Stelle Hämatemesis mit 3 Fällen (Fall 2, 32. 52)

an sechster Stelle Nasenbluten mit 2 Fällen (Fall 29, 30)

an siebter Stelle Vaginalblutung und Hämaturie mit einem Fall (Fall 56).

Bei der Aufstellung dieser Reihenfolge der Prädilektionsstellen hämorrhagischer Diathesen ist es nicht ausgeschlossen, daß in einem Fall mehrere Blutungslokalitäten zusammenfallen. Zu bemerken ist noch, daß Hämatome und Kephalhämatome einmal spontan zum anderen durch Gewalteinwirkung, wie Zangenentbindung ect. hervorgerufen werden.

b) Blutungsmanifestation bis zum 3ten Lebensjahr.

Von den oben angeführten 7 Fällen trat in einem Fall (19) die Blutung im Alter von 3 Jahren nach einer Verletzung auf. Bei einem weiteren beschriebenen Fall manifestierte sich die Anomalie erst, nachdem sich das Kind bewegen konnte und ein natürlicher Anlaß zu Kleinstoßtraumen gegeben war (Fall 29). In dem von BURGSTEDT und MARX beschriebenen Fall (37), fiel erst bei der Punktion in der Klinik auf, daß das Blut ungerinnbar war. Ferner geben GUTTERIDGE und WILSON eine Blutung an, die im zweiten Lebensjahr nach einer Kopfverletzung offen zu Tage trat. Es ist bei allen diesen verspätet auftretenden Blutstillungsanomalien nicht ausgeschlossen, daß die Afibrinogenämie kongenital ist, denn eine ungenaue Anamnese kann kleinere, hämorrhagische Diathese-Manifestationen als Symptome dieser Krankheit übersehen haben.

Zeitpunkt der Erstmanifestation und Praedilektionsorte der Afibrinogenämie-Blutungen
56 FÄLLE
30
25
20
15
10
5
0
Nabel
Hautekchymosen
Hämatome
Darm
Hämatemesis
Epistaxis
Hämatourie
Vagina
Manifestationszeit
kurz nach der Geburt
innerhalb von 3 Jahren
nicht bekannt

TABELLE 3

Zusammenfassend können wir feststellen, daß die verspätete Manifestation im Vergleich zu der frühzeitigen sehr gering ist und behaupten, daß für die Afibrinogenämie eine frühzeitige Symptomatik im Sinne einer hämorrhagischen Diathese charakteristisch ist.

c) Sitz der Blutung bei den länger als drei Jahre lebenden Patienten.

Bei Patienten die länger als 3 Jahre gelebt haben, erscheinen multiple Hautekchymosen, am häufigsten an der Außenseite der unteren Extremitäten, wo am schnellsten kleine, stumpfe Traumen auftreten können. Daß auch an andere Körperstellen wie obere Extremitäten, Rumpf und Gesicht Ekchymosen nach Stumpftraumen auftreten können, ist selbstverständlich. Über Größe und Form der Hautekchymosen, gibt Abbildung 1 einen anschaulichen Begriff. Es handelt sich also (mit Ausnahme von Fall 2 und 55) nicht um stecknadelkopfgroße Petechien, sondern um größere blau-schwarze Flecken (Fall 1, 3, 6, 21, 25, 29, 33, 42, 44, 46, 49). Im Fall 2 waren die Thrombozyten auf 130.000/cmm vermindert, und im Fall 55 auf 150.000 - 250.000/cmm. Massivere Blutungen kommen nach Zahnextraktionen (Fall 3, 4, 9, 10, 21, 29) und größere Schnittwunden vor (Fall 1, 3, 4, 9, 10, 18, 21, 19, 24, 38, 43). Außerdem sind 6 Fälle beschrieben (Fall 3, 4, 5, 6, 20, 42) bei denen durch stumpfe Verletzungen ausgedehnte, subcutane Hämatome aufgetreten sind. Kopfschwarte, Unterkiefer (Fall 6), Schultergelenk (Fall 3) sind die bevorzugten Stellen dieser Hämatomen. Äußerst selten kommt es zu Darmblutungen (Fall 1) sowie schwere Abdominellen Blutungen unklarer Genese (Fall 30). In 2 Fällen wurden Zahnfleischblutungen und Blutungen der Mundschleimhaut (Fall 1, 5) beschrieben, in je einem Fall kam es zur Knochencystenbildung (Fall 31), Hämoptysis (Fall 10) ohne irgend einen Lungenbefund, und zur Gelenkschwellung (Fall 55), die sie sich später blau verfärbt. Es ist bemerkenswert, daß zeitweise längere Intervalle frei von jeder Blutung vorkommen und daß bei kleinen Wunden manchmal spontan die Blutung zum Stillstand kommt.

Fälle	Sitz der Blutung	%
11	Hautekchymosen	19,6
6	Zahnextraktion	10,7
11	Schnittwunden	19,6
6	Hämatome	10,7
2	Darm	3,5
2	Zahnfleisch	3,5
2	Mundschleimhaut	3,5
1	Hämoptysis	1,7
1	Knochencysten	1,7
1	Gelenke ?	1.7

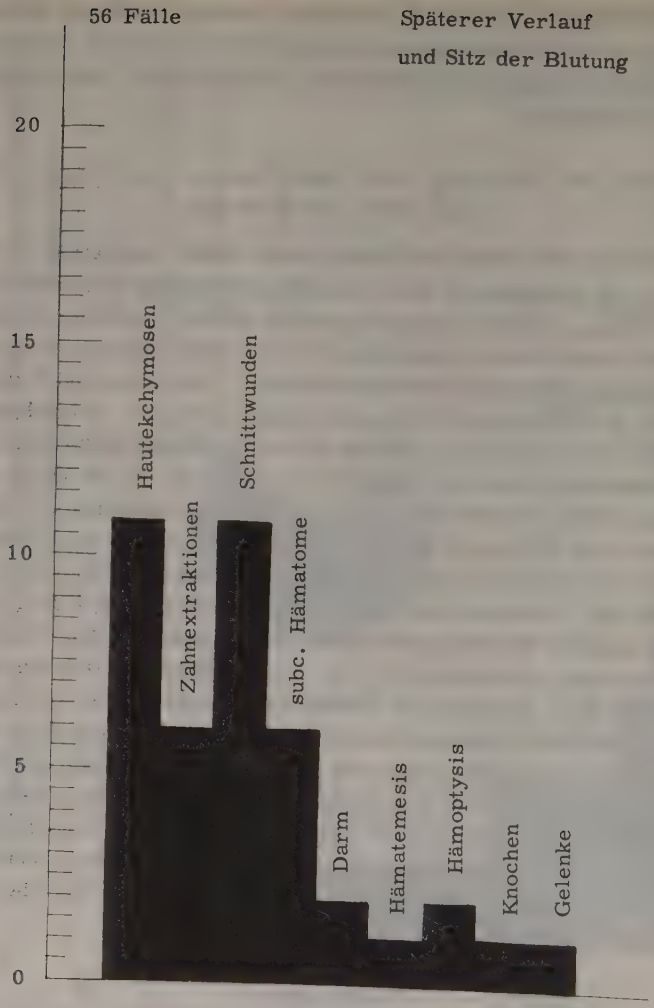

56 Fälle
Späterer Verlauf
und Sitz der Blutung
20
15
10
5
0
Hautekchymosen
Zahnextraktionen
Schnittwunden
subc. Hämatome
Darm
Hämatemesis
Hämoptysis
Knochen
Gelenke

TABELLE 4

5. BLUTVERÄNDERUNGEN ÜBER DIE AFIBRINOGENÄMIE HINAUS.

a) Blutbild.

Erythrocyten: Nur in 21 Fällen konnten wir das rote Blutbild in Erfahrung bringen. Davon war in 10 Fällen (2,3,4,21,29,37,46,49,54,56) die Erythrocytenzahl normal. In 11 Fällen war die Erythrocytenzahl vermindert. Davon hatten 6 Fälle eine Erythrocytenzahl unterhalb von 4 Mill./cmm (Fall 18,42,43,49,53, 55) und 5 Fälle unterhalb von 3 Mill/cmm (Fall 1,5,6,30,48). Da bei den pathologischen Erythrocytenzahlen gleichzeitig der Hämoglobingehalt vermindert war (50 - 70 %), handelte es sich ausnahmslos um eine hypochrome Anämie.

Fälle	Erythrocyten/cmm	%
10	Normal	17,9
6	4 Millionen	10,7
5	3 Millionen	8,9
35	nicht bekannt	62,5

Leukocyten: In 12 Fällen zeigte sich eine erhebliche Leukocytose von 10.000 - 25.000/cmm (Fall 1,2,4,18,30,37,42,43,48,49,55,56) wohingegen in 8 Fällen eine normale Leukocytenzahl beschrieben wurde.

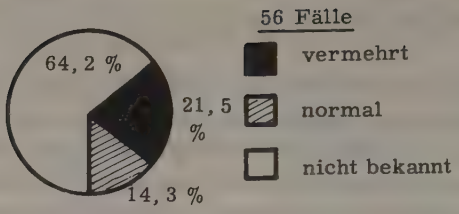
Fälle	Leukocytenzahl/cmm	%
12	10.000 - 25.000	21,5
8	Normal	14,3
36	nicht bekannt	64,2

Thrombocyten:

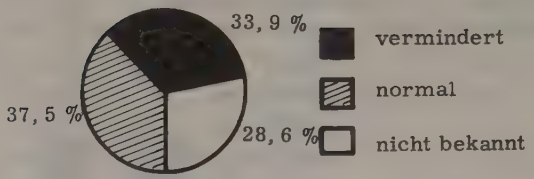
1. ZAHL: Die Thrombocytenzahl war in 21 Fällen im Bereich der Norm. 10 Fälle dagegen zeigten eine zeitweilige Thrombopenie unterhalb von 200.000/cmm. In 8 Fällen eine Thrombopenie unterhalb von 100.000/cmm (Fall 3,4,8,10,17, 39,40,56) und in einem Fall (Fall 6), unterhalb von 50.000/cmm.

Fallzahl	Thrombocytenzahl/cmm	%
21	Normal	37,5
10	200.000	17,8
8	100.000	14,4
1	50.000	1,7
16	nicht bekannt	28,6

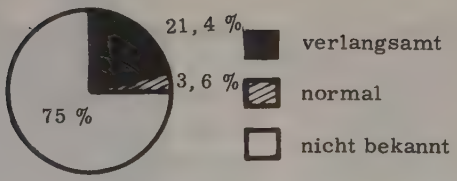
Leucocyten



Thrombozyten



Blutsenkung



Blutungszeit

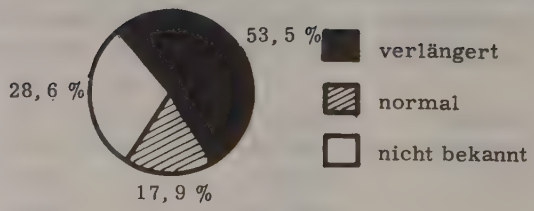


TABELLE 5

2. VISKÖSE METAMORPHOSE: Die Thrombocyten kreisen im Blut bei gesunden Menschen in einer Diskusform ohne Pseudopodien. Wenn sie ihr natürliches intravasales Milieu verlassen und in Kontakt mit blutfremden Oberflächen kommen, quellen sie und bilden Pseudopodien und breiten sich allenfalls auf einer Oberfläche aus. In Milieu des Plasmas, das mit einer blutfremden Oberfläche in Kontakt gekommen ist, agglomerieren sie, wenn eine Bewegung des Plasmas dies ermöglicht und bilden einen Plättchenpfropf, der sich dann verfestigt, so daß man mit dem Lichtmikroskop die einzelnen Plättchen nicht mehr unterscheiden kann. Die Veränderungen der Thrombocyten die zu ihrer Agglomeration und Verfestigung führen, werden als viskose Metamorphose im engeren Sinne bezeichnet. Als viskose Metamorphose im weiteren Sinne kann man alle Veränderungen an den Plättchen verstehen, die ihre Gestalt von der ursprünglichen Diskusform her verändern und letzten Endes mit ihrer Auflösung enden. Über die Einzelheiten der Vorgänge die zu den Formveränderungen der Plättchen zur Agglomeration und Zusammensinterung führen, herrscht noch keine klare Vorstellung. Wahrscheinlich spielen physikalische Faktoren und bei der Blutgerinnung entstehende Faktoren dafür eine Rolle, z.B. aktivierter Faktor - HAGEMAN -, das "activation-product" und Thrombinspuren, evtl. noch weitere Intermediärprodukte der Blutthrombokinase - bzw. Thrombinbildung. Die Fibrinbildung ist nicht dafür notwendig. Dies zeigten die Untersuchungen von PINNIGER und PRUNTY, ALEXANDER und Mitarbeitern, sowie die Untersuchung von SOKAL.

b) Blutsenkung.

In allen Fällen der Afibrinogenämie ist die Blutsenkung extrem niedrig. In 12 Fällen (Fall 3,4,10,21,24,29,37,46,48,49,55,56) wurden für die erste Stunde Werte von 0-1 mm angegeben. In der zweiten bis sechsten Stunde war die Senkung nicht über 4 mm (Fall 3,4,10,21,24,29,37,46,48,49,55,56). In den Fällen 37 und 55, bei denen es sich um eine Lungen-Tbc und eine Cystinspeicherkrankheit handelte und man daher eine hohe Blutsenkung erwarten würde, war sie auch nur um 2 mm. Nur in 2 Fällen (Fall 18,30) wurden in der ersten Stunde normale Senkungswerte von 9 mm und 5 mm in der ersten Stunde angegeben.

Fallzahl	Senkungsgeschwindigkeit		%
	1 Stunde	2-6 Stunde	
12	0-2 mm	4 mm	21,4
2	5-9 mm	-	3,6
42	nicht bekannt		75,0

6. KAPILLARFRAGILITÄT.

Von 40 Fällen besitzen wir kein Resultat irgendeines Kapillarresistenztests.

In 12 beschriebenen Fällen war der Rumpel-Leede-Test negativ (Fall 10,11,30, 37,42,54,55,56), in 2 Fällen schwach positiv (Fall 3,9) und in weiteren 2 Fällen positiv (Fall 19,46). Dabei war nur in 2 Fällen (Fall 3,19) die Thrombocytenzahl intermittierend vermindert.

7. BLUTUNGSZEIT NACH DUKE.

Von den 40 Fällen, von denen wir die Blutungszeit in Erfahrung bringen konnten, war in 10 Fällen (Fall 10,11,24,25,37,49,43,48,54,55) die Blutungszeit normal (spätestens am Ende der 4ten Minute beendet). Bei weiteren 20 Fällen lag eine verlängerte Blutungszeit zwischen 4 - 40 Minuten vor (Fall 3,4,6,9, 13,17,18,19,20,21,29,30,32,33,41,42,46,49,53,56). In 5 Fällen war die Blutungszeit über 3 Stunden bis maximal 48 Stunden verlängert (Fall 1,2,12,35,40). Nur in 5 Fällen war eine genaue Angabe über Dauer der Blutungszeit nicht vorhanden (Fall 5,7,31,38,52). In den 16 noch verbleibenden Fällen konnten wir nicht die Blutungszeit in Erfahrung bringen. Die Untersuchungen über die Blutungszeit wurden bis auf einem Fall (56) mit der Methode nach DUKE gemessen. Die subaquale Blutungszeitbestimmung wurde in dem Fall 56 angewandt.

Fallzahl	Blutungszeit	%
10	Normal	17,9
20	4 - 40 Minuten	35,7
5	3 - 48 Stunden	8,9
5	verlängert	8,9
16	nicht bekannt	28,6

Summarisch stellen wir fest in ...

17,9 % der Fälle normale Blutungszeit
53,6 % der Fälle verlängerte Blutungszeit
28,5 % der Fälle keine Information über die Blutungszeit.

8. ALLERGISCHE ERSCHEINUNGEN BEI DER SUBSTITUTIONSTHERAPIE.

Bei 2 Fällen wurden bei mehrfachen Plasmatransfusionen allergische Erscheinungen beobachtet ...

Fall 31: Asthmatoide Atmung, Angstgefühl, Übelkeit, Kopfschmerzen.
Fall 55: Erbrechen, Schüttelfrost, Nasenbluten und ausgedehnte Urticaria an der ganzen Körperoberfläche,

die im Fall 55 den Tod beschleunigt haben dürften.

9. TODESURSACHE, SEKTIONSBEFUND.

Die Todesursache konnten wir nur in 8 Fällen in Erfahrung bringen (Fall 4, 5, 7, 18, 37, 44, 55, 56). In 4 dieser Fälle lag als Todesursache Kreislaufkollaps zugrunde (Fall 18, 37, 44, 55). Im Fall 56 der Tod trat nach Herzstillstand auf, in den Fällen 4, 5 und 18 führte eine sekundäre Infektion zum Tode. Bei den Sektionsbefunden (Fall 4, 5, 18, 37, 44, 55, 56) stehen immer wieder multiple Blutungen im Schädelinneren, Pleuraraum, Pericard, Lungen, Darmtractus und Cavum Uteri im Vordergrund, danben hochgradige Anämie, sowie Leber- und Milzverfettung.

C. ZUSAMMENFASSUNG.

Hinsichtlich der Vererbung der Afibrinogenämiefälle, die wir auswerten konnten, läßt sich folgendes aussagen: 39 % der Fälle von Afibrinogenämie entstammen einer Verwandtenehe. 16,1 % der Fälle entstammen aus Familien, bei denen eine Fibrinopenie auch bei anderen Blutsverwandten gefunden wurde. Bei 30,3 % war eine hämorrhagische Diathese bei anderen Blutsverwandten feststellbar. Mit Wahrscheinlichkeit handelt es sich um eine nicht geschlechtsgebundene, rezessive Erbkrankheit, die in milde Form als Fibrinopenie sich fortpflanzen kann, aber in den schwersten Erscheinungsform, der Afibrinogenämie, bisher jedenfalls keine Fortpflanzungs-Chance hatte.

Die Blutungsmanifestationen beginnen fast ausschließlich in den ersten Tagen nach der Geburt mit Nabelschnurblutung (39,2 %), seltener treten andere Blutungen, wie Hautekchymosen und größere subcutane Hämatome auf (10,7 %).

Nur 12,5 % der ausgewerteten Fälle wurden bis zum 3ten Lebensjahr diagnostiziert. Die spätere Verlaufsform der Afibrinogenämie ist durch Hämatome (10,7 %) und Hautekchymosen (19,6 %) gekennzeichnet, die spontan oder nach Traumen auftreten. In zwei Fällen (Fall 2 und 55) wurden Petechien beobachtet. Eine Gelenkblutung wurde nur in einem Fall (55) beobachtet, wobei außerdem eine Rheumaerkrankung vorlag, die allenfalls die Lokalisation bedingt haben könnte. Zeitweise weisen auch die Patienten mit Afibrinogenämie keine faßbaren Blutungen auf. Hämatische Begleiterscheinungen der Afibrinogenämie sind: sekundäre Anämie (19,6 %), nicht selten Leukocytose (21,5 %) und Thrombopenie (33,9 %). Kapillarfragilität wies sich bei 21,4 % der Fälle als normal auf. Bei 53,5 % der Fälle war die Blutungszeit nach DUKE verlängert. Von den zusammengestellten Fällen waren nur 2 Fälle (10 und 30) über 20 Jahre alt geworden (24 bzw. 20 Jahre alt). Keiner der Patienten war verheiratet, was bei dem geringen erreichten Lebensalter verständlich ist.

Eindeutig mußte bisher die Prognose der Afibrinogenämie als infaust bezeichnet werden. Ob künftig die spezifische Substitution die Prognose entscheidend bessert, muß die Zukunft lehren. Nach den bisherigen Erfahrungen (Fall 31 und 55) muß bei einem Prozentsatz von Afibrinogenämie-Patienten mit Ausbildung von Antikörpern gegen das Fibrinogen gerechnet werden.

DIE PROCOAGULATIONSFAKTOREN

(Vorphase) der Blutgerinnung (Bildung aktiver Blutthrombokinase)

Bei Kontakt mit blutfremden Oberflächen reagieren mit einander:

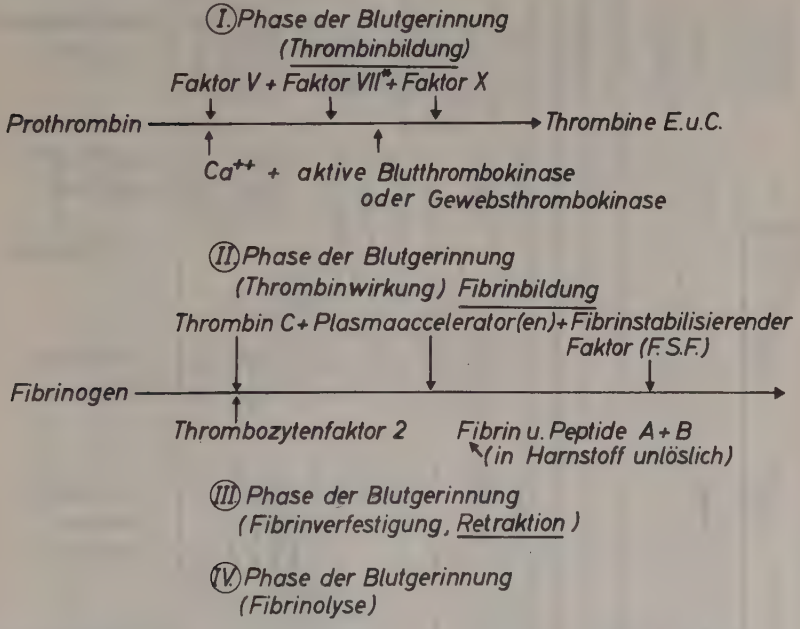
A) Plasma-Gerinnungsfaktoren ⟶ ⟵ B) Thrombozytenfaktor 3

- Hagemanfaktor (Faktor XII)
- Rosenthalfaktor (Faktor XI, P.T.A.)
- Christmasfaktor (Faktor IX, P.T.C.)
- Antihämophiles Globulin (Faktor VIII, A.H.g.)
- Stuart-Prowerfaktor (Faktor X)
- Proaccelerin (Faktor V)

(an der Oberfläche u. im Cytoplasma der Thrombozyten)

C) Plasma-Calciumionen (Faktor IV)

es resultiert die aktive Blutthrombokinase



* nur für Gewebsthrombokinase nötig

nach R. MARX.

Fall	Autoren	Jahr	Geschlecht	Blutungszeit nach DUKE	Gerinnungszeit	Thrombocytenzahl/cmm	Leucocytenzahl/cmm	Blutsenkung	erreichtes Alter	Anfang der Blutung und Sitz	Blutverwandtschaft d.Elter	Fibrinopenie i.d.Familie	Hämorrhagische Diathese
1	Rabe,Salomon	1920	M	48 St.	normal	22.000		22 J.+	14 T.	Nabel	+	0	0
2	Opitz, Frey	1921	F		130.000 140.000	20.800 18.000		81/2M.+	Melaena Ekchymosen Hämatemesis	0	-	0	
3	Mc Farlane	1938	M	30 Min. 51/2 "	50.000 425.000	normal	1.4 St. 4 mm	16 J.	Nabel	+	+	+	
4	Schönholzer	1939	M	23 Min.	84.000 334.000	17.700	2/5	15 J.+	Nabel	+	+	+	
5	Fritzsche	1939	F	stark verlängert	180.000	normal		21/2J.+	Nabel	0	-	0	
6	Glanzmann Steiner u.a.	1940	M	5 Min.	35.700 175.800	normal		3 J.	Nabel	0	-	0	
7	Van Creveld	1941	M	stark verlängert	normal	-		7 Wo.+	-	0	0	0	
8	Castex Pavlosky u.a.	1943	M	-	72.000	-		4 J.	-	0	0	0	
9	Henderson Donaldson	1945	M	2 Min. 5 Min.	normal	-		11 J.	Nabel	+	0	+	
10	Pinninger Prunty	1946	F	31/2Min.	50.000 360.000	-	0,5/ 1.6St. 4 mm	24 J.	Nabel	+	0	0	
11	Biddau Ammauiti	1946	F	3 Min.	normal	-		9 J.+	Mund	+	0	0	

12	Revol Favre Gitty	1947	M		100.000	-		4 J.	6 M. Darm	0	-	+
13	Corbett	1947	M	21/2Min 30 Min.	normal	-		22 Wo.		0	-	0
14	Diamond u.Borges	1948	M	-		-		5 J.	-	-	-	+
15	" "	1948	F	-		-		13 Mo.	-	-	-	0
16	" "	1948	M	-		-		16 Mo.	-	-	-	-
17	de Silva Thanabala- sunderam	1951	M	21/2Min. 61/2 Min.	60.000	-		11 Mo.+	-	0	+	0
18	Prentice	1951	M	1 Min. 20 Min.	normal	25.000	5/	19 J.+	Nabel	0	+	0
19	Bucek	1951	F	5 Min. 30 Min.		-		12 J.	3 Jahre n.Trauma	0	0	+
20	Van Nuffel Verstraete	1953	M	6 Min.	194.000	-		1 T.+	Nabel Kephalhäma- tom	0	-	0
21	Lawson	1953	F	7 Min.	normal	normal	1/	19 J.	seit Geburt	0	+	+
22	Gitlin; Borges	1953	M	-		-		5 J.	-	+	0	-
23	"	1953	F	-		-		11/2J.	-	+	-	-
24	Frick Mc Quarrie	1954	M	4 Min.	normal	-	1,5	7 J.	Nabel	+	-	0
25	Al Beggianni	1954	M	21/2 Min.	normal	-		9 Mo.	Nabel Haut	+	-	+

26	Alexander Goldstern	1954	M	-		-		41/2 J.	-	0	-	0
27	"	1954	-	-		-		-	-	0	-	0
28	"	1954	-	-		-		-	-	0	-	0
29	Soulier Mahoudeau	1954	M	15 Min.	200.000	6.000	0,5/2	5 J.	I.J.Haut	+	0	0
30	"	1954	F	6 Min.	normal	9.200	9mm i. 3 St.	20 J.	Nase, Haut	+	0	+
31	Bröunimann	1954	M	verl.	normal	-		-	frühester Jugend	0	-	0
32	Caussade Neimann	1954	F	41/2 Min.	normal	-		81/2J.	18 Mo Hämo-temesis	+	-	+
33		1954	F	"	normal	-		2 J.+	Nabel	+	∓	0
34	Vanderbroke Verstraete	1954	-	-		-		-	Nabel Kephal-hämatom	0	-	0
35	Pichard Vann	1954	M	3 St.	163.000	-		19 T.	Nabel	-	-	-
36	Lewis Fergusson	1954	M	-	normal	-		31/2 J.	Nabel	-	-	-
37	Burgstedt	1954	F	2 Min. 11/2 Min.	118.560	vermehrt 2/		11/2J+	11/2 J.nach Punktion Hämatome	0	-	-
38	Sebok Szabo	1955	M	verl.		-		14 J.	nach Trauma seit frühester Jugend	0	0	0

39	Camelm u.a.	1955	F	3 Min.	165.000	-		3 J.	Nabel	0	-	+
40	Camelm u.a.	1955	M		131.000 300.000	-		3 J.	Nabel	+	-	+
41	Brault Prat	1955	M	15 Min.	normal	-		5 J.	-	+	-	-
42	Imperato	1955	M	3 Min. 6 Min,	normal	5.800 11.700		201/2Mo.	Nabel,Haut Kephalhämatom	0	0	0
43	Fernando Dharmasena	1957	M	4 Min.	146.000	9.000		20 J.	Nabel	+	+	+
44	Grossmann Garter	1957	-	-	normal	-		12 St.+	Kephalhäma- tom Ekchymosen Intrakranielle Blutung	-	+	+
45	Wilson Gutteridge	1957	F	-		-		11 J.	2 J.n.Kopf- Trauma	-	-	-
46	Morita Kagami	1957	F	201/2 Min.	leicht vermindert	normal	2/3	7 J.	Nabel Haut	0	0	0
47	Soulier	1957	M	-		-		20 J.	-	+	-	-
48	Cutillo Shettini	1958	M	3 Min.	normal	17.000	1/2	3 T.+	Nabel Kephalhäma- tom,Ekchymo- sen	+	0	0

49	Greveld, Lien,Groen	1958	M	6 Min.	normal	13.000	1/	1 J.	Hämatome Nabel	0	0	0
50	Masson Mimoune u.a.	1958	M	-		-		6 Mo.	-	0	0	+
51	Tzank Soulier		-	-		-		-	-	-	-	-
52	Loto,Severi Antonelli	1958	-	verl.		-		18 T.	Hämatemesis Melaena	-	-	-
53	Garbin Garofalo	1960	-	51/2Min.	normal	normal		5 T.	Kephalämatom	+	0	-
54	Fayos,Linares Paniagna	1960	F	1 Min.	normal	normal		5 J.	Seit Geburt Hämorrhagische Diathese	+	+	0
55	DE Vries Rosentry	1961	F	2 Min.	150.000	10.000	0/	16 J.+	später nach Traumen auch spontan Hautblutungen	+	0	+
56	Marx Rutenfranz	1961	F	31/2Min. 18 Min 6 Min.	normal 50.000 120.000	32.400	2/4 2/3	8 T.+	Vaginalblutung Hämatourie Hämorrhag. Pnemonie Ekchymosen	0	0	+

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Professor Dr. med. Rudolf MARX für die Überlassung des Themas der Dissertationsarbeit und für die wertvollen Anregungen zu dieser Arbeit.

LITERATUR

1. ADELSON — E.J.J. Rheingold, O. Parker, A. Buenaventura and W.H. Crosby: Blood 7:3,267 (1961)
2. ALEXANDER, GOLDSTEIN — Fed. Proceed. 12,1953, 541
3. BLIX, AAS — Acta Med. Scand. 169:63-70 1961
4. BRÖNNIMANN R. — Acta Haemat. 11,40, 1954
5. BURGSTEDT H.J. u. R. MARX — Klin. Wschr. 31, 1956
6. CaSTEX, PAVLOSKY u. BONDUEL — Medicina (Buenos Aires) 4, 1943, 46
7. CUTILLO St. u. SHETTINI F. — La Pediatria, IV, 497, 1958
8. DIAMOND, L.K. — In: Mitchel-Nelson, Textbook of Pediatrics, 5th ed., P.1145, Saunder u. Co., Philadelphia 1950
9. FERNANDO P.B. u. DHARMASENA B.D. — Blood 12,474, 1951
10. FRICK G. u. MAC QUARRIE I. — Pediatrics 13, 1954
11. GARBIN S. GAROFALO E. — Haematologica (Pavia) 45,1960:405-412
12. GITLIN D. u. BORGES W. — Blood, 8, 679, 1953
13. GLANZMANN — Jahrbuch Kinderheilkunde 88, 1918:113
14. GLANZMANN, STEINER KELLER — Schw.Med.Wschr. 21,1940,1243-1261
15. GREVELD, LIEN, GROEN RALSKIN — Etudes Neo-Natales VII, Nr. 3, 1958
16. GROSSMAN J. u. CARTER R. — J. of Pediatr. 50,708-713 1957
17. HAMMOND, J.D.S. and D. VEREL — Brit. J. Haemat. 5: 431 1959
18. HENDERSON, DONALDSON u. SCARBOROUGH — Quartl. J. Med. 38,1945:101

19. IMPERATO C.	Lattante XI, 3, 1955
20. INGRAM, PINNIGER u. VALLET	Lancet 1960:135-37
21. KISHUO Sh. BUSAWA and Ma. GUNMA	J. med. Sc. 8, 2:105 1959
22. LATO M., SEVERI F. u. ANTONELLI G.	Lattante 29, 1958: 775-777
23. LAWSON	New England J. of Medicine 248, 1953
24. LEWISON A.J.	The hemorrhagic Diceases a the Physiology of Hemostasis. Thomas Springfield 1942
25. LEWISON R.	Procec d. 6th Congress of the Europ. Soc. of Haemat. Copenhagen, Karger, Basel 1957
26. MAC FARLANE	Lancet I, 1938:309
27. MARX R., CLEMENTE P. WERLE u. APPEL	Blut 1960
28. MARX R.	IV Hamburger Symposion über Blutgerinnung 1961
29. MARX R. u. PFALLER	Blut, IV, H, 4, 1958:212
30. MARX R. und W. APPEL	unveröffentlicht
31. MARX R., H. GEORGI und H. JAHRMÄRKER4	in Vorbereitung
32. MARX R.	Symposion der Dtsch. Arbeitsgemeinschaft f. Blutgerinnungsforschung, München, Oktober 1960
33. MARX R.	Demonstration der 1. Med. Univ. -Klinik vor den bayerischen Internisten, November 1960
34. MASURE R.	Les inhibiteurs normaux et phathologiques de la coagulatione Sanguine. Arcia S.A., Brüssel 1960.
35. MASSON, MIMOUNE und NAUDIN	Les Annals d'Oto-Laryngologie 1958
36. MAURER, IMPERATO	Minerva Med. (Torino) 49/17 1958
37. MORITA H. u. KAGAMI M.	Acta Haemat. 17, 315, 1957
38. OPITZ u. FREY	Jahrbuch Kinderheilk., 94, 1921:377

39. OWREN P.A.	1957 Coagulation of Blood, A Reprint by North West Med. Oregon-Washington, Idaho-Alaska
40. PINNIGER u. PRUNTY	Br.J.Exp.Path. 27, 1946, 200
41. PRENTICE	"Lancet" I, 1951, 211
42. QUICK A.J.	The Physiology and Pathology of Hämostasis Philadelphia 1951
43. RABE F. u. SALOMON E.	Arch.f.Kl. Med. 132,240, 1920
44. SANCHEZ-FAYOS, LINARES u. PANIAGUA	Rev.Clin.Esp. 79,1960:90-93
45. de SILVA C.C. u. THANABALASUNDERAM R.S.	Brit.Med. J. 2,86,1951
46. SOULIER J.P.	Proceed. 7the Congress Internat.Sec. of Blood Transfusion, Rom, Karger, Basel 1959
47. SOULIER J.P. LARRIEU, DUBRISAY u. MAHOUDEAU	Reveu d Hematologie X, Nr. 4, 1955:689-718
48. SOKAL	3eme Symposium de la Fondation de la Valentino Baldacci 1960
49. SOKAL	Plaquettes sanguines et structure du Caillot. Etude Morphologique et thrombelastographique Arcia, Bruxelles 1960:234
50. SCHÖNHOLZER G.	Dtsch.Arch.Klin. Med. 184,496, 1939
51. SCHULZ F.	"Das Fibrinogen" Thieme-Verlag Leipzig 1953
52. TZANK u. SOULIER J.P.	Revue d Hämatol. 2,429, 1947
53. VANDERBROCKE, VERSTRAETE u. VERWILGHEN	Acta Hämat. 1954
54. de VRIES A., ROSENBERG T. KOCHWA Sh. u. BOSS J.H.	
55. WEBER E.W. JACOBY u. R. MARX	unveröffentlichter Teil von erworbener Afibrinogenämie 1954

LEBENSLAUF

Am 1.1.1925 wurde ich, Achilles KOUFAS, als Sohn des Kaufmannes Joannis Koufas und dessen Ehefrau Kalliopi Koufas, geb. Dimitza, in Thessaloniki/Griechenland, geboren. Nach dem Abitur habe ich im Geschäft meines Vaters bis 1947 gearbeitet. Von 1947 - 1952, während des Bürgerkrieges in Griechenland war ich Offizier der griechischen Armee. Medizin studierte ich in Thessaloniki, Wien und München. Ich bestand meine ärztliche Prüfung am 30.4.1960 in München, mit der Abschlußnote "gut". Anschließend arbeitete ich in Griechenland als Medizinal-Assistent. An der I. Med. Universitätsklinik in München war ich vom 1.9.1961 bis 31.3.1962 als Medizinal-Assistent tätig.